Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. H. E. Bock

Experimentelle Untersuchung über die Verbreitung des Phenacetinabusus und dessen gesundheitsschädigende Wirkung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Wolfgang Kunstein
aus Lörrach

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547613_0059

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. H. E. Bock

Experimentelle Untersuchung über die Verbreitung des Phenacetinabusus und dessen gesundheitsschädigende Wirkung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Wolfgang Kunstein
aus Lörrach

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. H. Nieth
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. H.-E. Bock

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v.Spangenberg KG • Tübingen

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I	Einleitung und Problemstellung	1
II	Eigene Untersuchungen	1
	a) Methode	1
	b) Experiment	3
	1. Aufsuchen des optimalen Meßbereiches	3
	2. Eichkurve	4
	3. Errechnung der tatsächlich eingenommenen Drogenmenge	6
	c) Krankengut	9
	d) Ergebnisse	9
III	Diskussion	12
IV	Zusammenfassung	24
V	Literaturverzeichnis	26
	Lebenslauf	

I. Einleitung und Problemstellung.

Die Zunahme des Schmerztablettenmißbrauches hat schon vor einigen Jahren besonders in der Schweiz das Interesse der Medizin erweckt. Als auslösender Faktor war das gehäufte Auftreten von Krankheiten anzusehen, deren Aufkommen offenbar mit dem steigenden Verbrauch von Analgetica in Zusammenhang stand. Die entscheidende Rolle spielte bei diesen Schmerzdrogen das Phenacetin und das N-Acetyl-para-Aminophenol (N-APAP).
Da bei Mißbrauch dieser Medikamente Nephropathien, aber auch andere Krankheitsbilder in Erscheinung treten können, war es nötig geworden, schnelle und einfache Nachweise für diese Drogen zu finden, die im klinischen Labor routinemäßig durchzuführen sind. Es wurden deshalb an Nachweismethoden angegeben, mit deren Hilfe man die Einnahme von Schmerzmitteln wie Phenacetin, N-APAP oder Acetanilid erkennen konnte.

II. Eigene Untersuchungen.

a) Methode

Nach Einnahme von Phenacetin oder N-APAP treten im Harn größtenteils umgewandelte Metaboliten des N-APAP auf, während nur weniger als 1% der eingenommenen Dosis als unverändertes Phenacetin und para-Phenetidin ausgeschieden wird. Jedoch werden bis zu 80% der verabreichten Phenacetinmenge nach der Körperpassage als konjugiertes N-APAP im Harn wiedergefunden. (B R O D I E, A X E L R O D)
Folgende drei grundlegenden Methoden, die die Ausscheidungsprodukte im Harn erfassen, stehen heute zur Verfügung:

1.) Auswägen der isolierten Ausscheidungsprodukte.
2.) Durch chromatographische Auftrennung des Urinhydrolysates wird para-Aminophenol wegen seiner Braunfärbung an der Luft und wegen seiner UV-Absorption nachweisbar. Nach Elution lässt es sich quantitativ durch Spektrophotometrie bestimmen.
3.) Farbreaktionen der durch Hydrolyse erhaltenen freien Aminoverbindungen.

Eigenen Versuchen wurde die Methode 3 zugrunde gelegt, die von W E L C H und C O N N E R Y angegeben wurde. Sie stellt im Prinzip eine einfache quantitative Bestimmung der im Urin ausgeschiedenen Konjugate des N-APAP dar. Der Nachweis beruht dabei auf einer Farbreaktion, durch die man die freien Aminoverbindungen, die nach der Säurehydrolyse entstehen, in den blauen Farbstoff Indophenol überführt. Die Menge des auf diese Weise erhaltenen Indophenols wird spektrophotometrisch gemessen.

Bei der Analyse hat sich folgendes Vorgehen bewährt:
1ml Urin wird in ein Reagenzglas pipettiert, und 4ml 4-n-HCL hinzugefügt. Dazu gibt man 1ml Aqua dest.. Das Reagenzglas wird mit einem lose sitzenden Glasstopfen verschlossen und 1 Stunde lang in ein Wasserbad von 100°C gestellt. Nach dieser Zeit füllt man das im Reagenzglas vorhandene Volumen von 6ml auf 10ml mit Aqua dest. auf. 1ml dieser Lösung enthält also 0,1ml Urin. Es wird nun 1ml Lösung in ein anderes Reagenzglas gegeben, das bereits eine Menge von 10ml folgender Mischung enthält:

8ml 0,2-n NaOH
1ml 1%ige Phenollösung
1ml einer Lösung aus: 10,6mg Na_2CO_3 (wasserfrei)
auf 100ml Wasser, wozu 15ml
Brom-gesättigtes Wasser gegeben wird.

Man vermischt den Inhalt des zweiten Reagenzglases, in das 1ml aus dem ersten Reagenzglas pipettiert wurde, und lässt es für 40 min. stehen, damit die Blaufärbung bei Anwesenheit von para-Aminophenol am stärksten in Erscheinung tritt. Danach wird die Konzentration im Zeiss-Photometer bestimmt.

Chemikalien: 4-n HCL
0,2-n NaOH
1%ige Phenollösung
2-n Na_2CO_3
gesättigte Bromlösung

b) Experiment

1.) Aufsuchen des optimalen Meßbereiches.

Eine Urinprobe, die nach Durchlaufen der Versuchsanordnung eine Blaufärbung zeigt, wird im Zeiss-Photometer bei verschiedenen Wellenlängen gemessen. Wo die abgelesenen Extinktionswerte am höchsten sind, liegt der optimale Messbereich. In diesen Bereichen ist bei verschiedenem Gehalt an Substanz die Streuung am breitesten. Zur möglichst genauen Erfassung der Phenacetinabbauprodukte ist die Messung bei einer Wellenlänge von 620mμ geeignet.

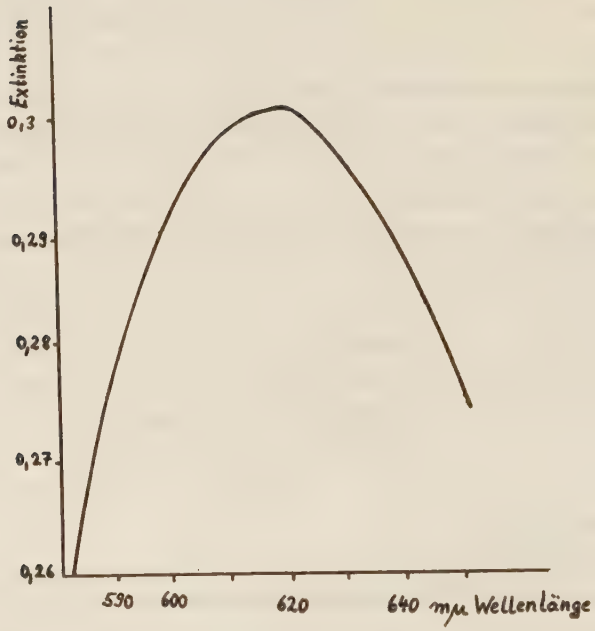

Abb. 1: Optimaler Meßbereich für die im Harn erscheinenden Abbauprodukte des N-APAP.

In der 24-Stunden-Urinmenge von 1.000ml müßten bei einer 100%igen Ausscheidung die gesamte eingenommene Dosis nachgewiesen werden. Bei einer Einnahme von 100mg Phenacetin wären dementsprechend o,1mg N-APAP pro ml Urin nachzuweisen.

Es werden also Standardlösungen mit einem Gehalt von 0,1, 0,2, 0,4, o,6, 0,8mg N-APAP pro ml H_2O angesetzt. Je 1ml dieser Eichlösung werden mit je 1ml Drogen-freiem Urin zusammengegeben. Diese Urinproben durchlaufen dann die Versuchsanordnung und werden anschließend in Küvetten von 1cm Schichtdicke im Spektralphotometer gemessen.

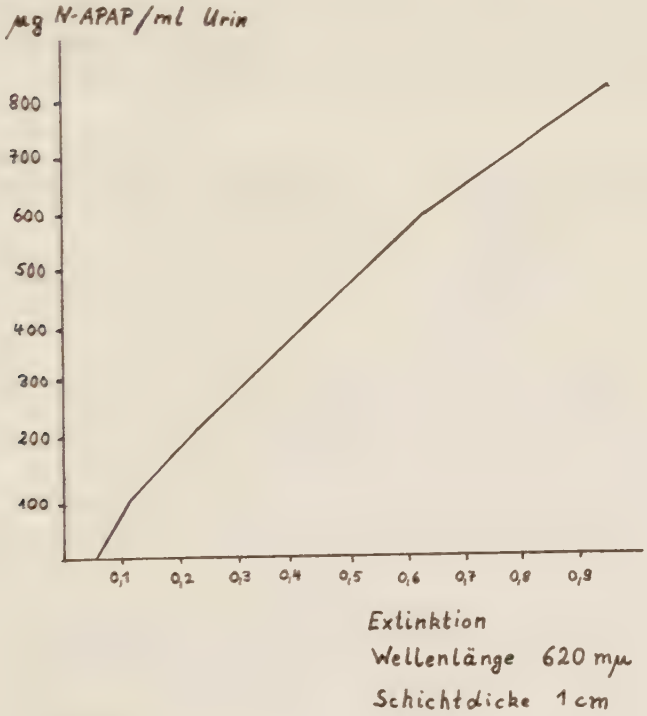

Abb. 2: Eichkurve

Die Eichkurve (Abb. 2) wurde aus 11 verschiedenen Experimenten, in denen APAP-freiem Urin von Gesunden steigende Konzentrationen von N-APAP zugefügt waren, als Mittelwert errechnet. Die photometrische Ablesung erfolgte bei 620mμ. Bei den Urinen von Personen, die kein Phenacetin eingenommen hatten, überschritt der Extinktionswert nie 0,06. Aus diesem Grunde werden höhere Werte als 0,06 bezüglich des Phenacetinnachweises als positiv angesehen.

3.) Errechnung der tatsächlich eingenommenen Drogenmenge.

B R O D I E und A X E L R O D haben in ihren Versuchen an drei verschiedenen Versuchspersonen festgestellt, daß nach 24 Stunden 70-80% der oral verabreichten Phenacetinmenge von 400mg im Harn wieder ausgeschieden wurde:

Std. nach Einnahme von 400mg Phenacetin	Ausscheidung im Harn in % der eingenommenen Menge		
	Pers. 1	Pers. 2	Pers. 3
4	30	16	31
8	59	52	70
12	70	62	77
24	77	71	79

Bei den Versuchen von D U B A C H lag im 24h-Urin die Ausscheidung zwischen 60% und 85% der eingenommenen Phenacetinlösung.
Die Ausscheidung von para-Aminophenol nach Einnahme von phenacetinhaltigen Präparaten ist im Spontanurin auch bei völlig Gesunden pro Zeiteinheit sehr unterschiedlich. Dies wurde in den Versuchen von D U B A C H deutlich aufgezeigt.

Die Abbildungen 3, 4 und 5 veranschaulichen große individuelle Schwankungsbreite bei der para-Aminophenolausscheidung während einer gewissen Zeit:

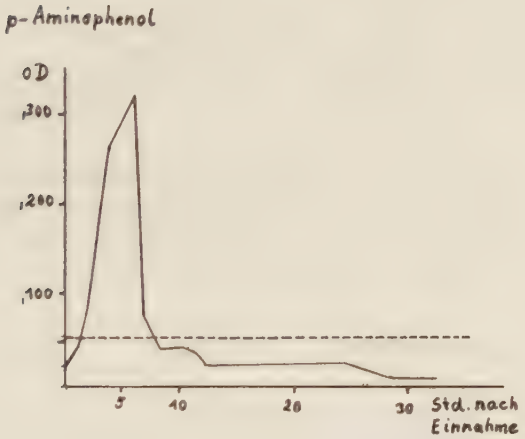

Abb. 3: (nach D U B A C H) para-Aminophenolausscheidung nach Einnahme einer Tablette Saridon (250mg Phenacetin). (31jähriger gesunder Mann)

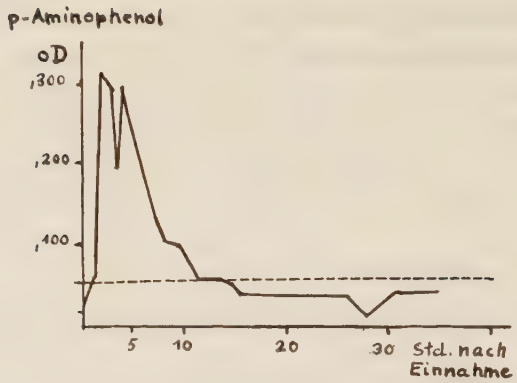

Abb. 4: (nach D U B A C H) para-Aminophenolausscheidung nach Einnahme einer Tablette Saridon (250mg Phenacetin). (29 jährige gesunde Frau)

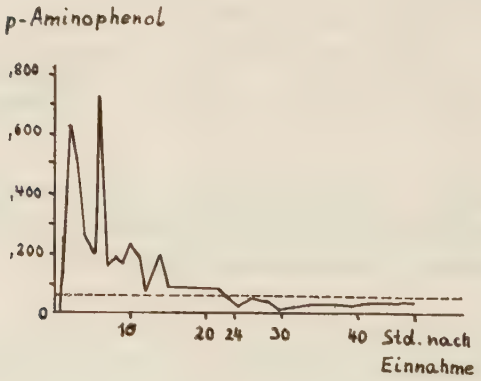

Abb. 5: (nach D U B A C H) para-Aminophenolausscheidung nach Einnahme von 4 Tabletten Saridon (4 x 250mg Phenacetin). (38 jähriger gesunder Mann)

c) Krankengut

Es wurden insgesamt Urine von 600 Patienten untersucht, wovon in der Medizinischen Poliklinik Tübingen in 400 Fällen der Spontanurin auf Phenacetin-Abbauprodukte überprüft wurde. In der Medizinischen Klinik Tübingen wurden 200 Tagesurine ebenfalls auf Phenacetin-Abbauprodukte analysiert. Es handelte sich dabei um ein gemischtes und unausgewähltes Krankengut.

Medizinische Klinik: (24-h-Urin)

200 Patienten, davon 87 Männer und 113 Frauen

Medizinische Poliklinik: (Spontanurin)

400 Patienten, davon 192 Männer und 208 Frauen

d) Ergebnisse

Bei den Versuchen, die in der Medizinischen Poliklinik durchgeführt wurden, war in erster Linie von Interesse, bei welcher Anzahl von Patienten eine Phenacetineinnahme überhaupt nachgewiesen werden kann.
Alle 200 Patienten wurden befragt, ob von ihnen am Vortage oder an demselben Tage irgendwelche Schmerztabletten eingenommen wurden. Weiterhin wurde versucht, Tablettenanzahl und Handelsname des Präparates in Erfahrung zu bringen.
Von diesen 200 Patienten der Medizinischen Poliklinik Tübingen war der chemische Nachweis positiv bei:
19 Personen $\hat{=}$ 9,5%, hiervon waren 43% Männer und 57% Frauen.

Die von 29 Patienten angegebene Einnahme phenacetinhaltiger Präparate konnte jedoch nur in 18 Fällen chemisch nachgewiesen werden.
Lediglich ein Patient hatte bei der Befragung, ob er Schmerztabletten zu sich genommen habe, die Einnahme verneint.
Weiterhin wurden 200 Spontanurine von Patienten der Medizinischen Poliklinik Tübingen untersucht, wovon bei 8 Personen ≙ 4% (davon 63% Männer und 37% Frauen) der chemische Nachweis für die Einnahme von phenacetinhaltigen Medikamente erbracht wurde.

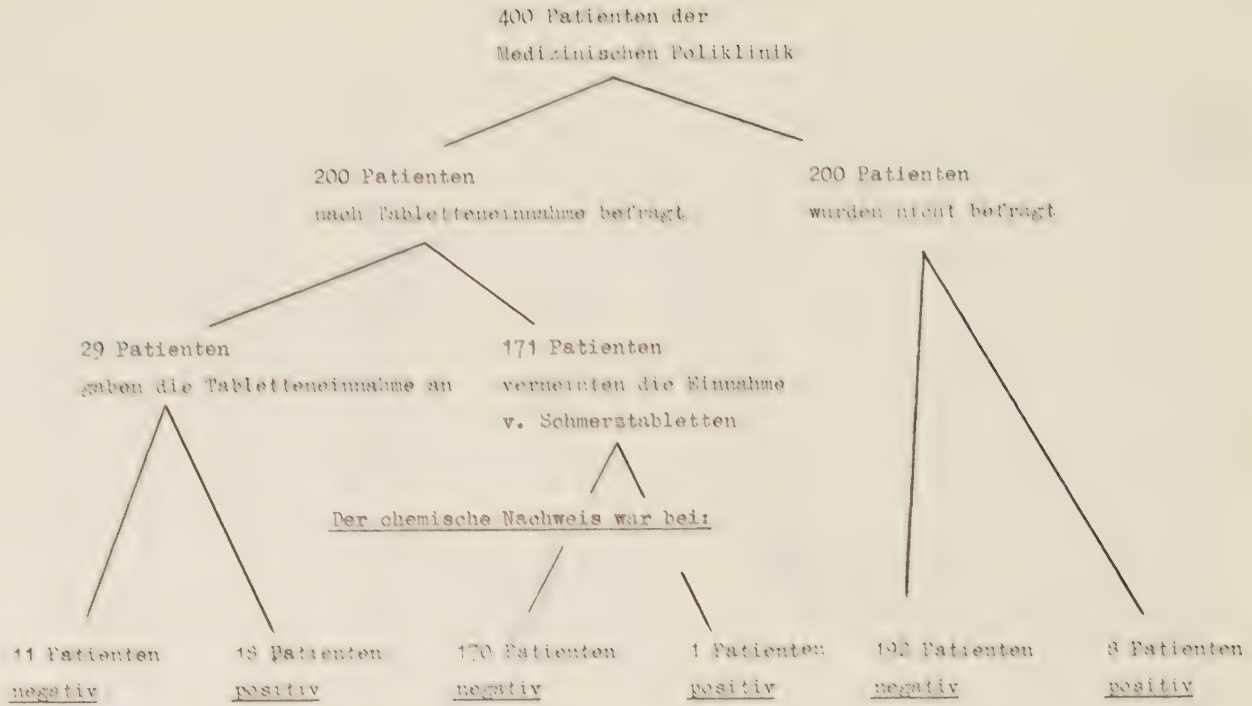

Abb. 6: Übersicht der Untersuchungsergebnisse an der Medizinischen Poliklinik Tübingen.

Von 200 Patienten der Medizinischen Klinik Tübingen waren die Tagesurine positiv bei:
11 Personen ≙ 5,5%, davon 18% Männer und 82% Frauen.

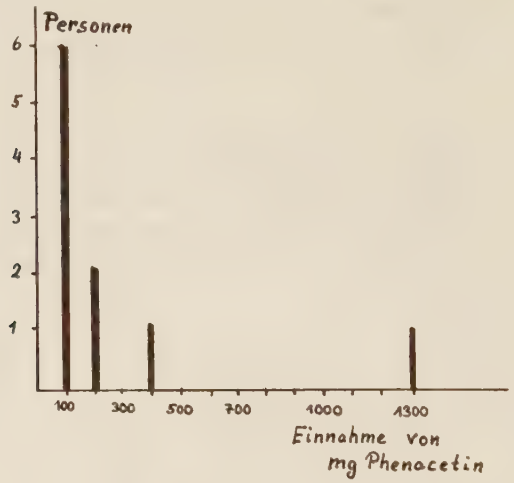

Abb. 7: Aus den Tagesurinen kann die tatsächlich eingenommene Phenacetinmenge errechnet werden, deren Verteilung auf die Personenzahl graphisch dargestellt ist.

Somit ist von den 600 auf Phenacetineinnahme untersuchten Patienten bei 6,3% eine Schmerztabletteneinnahme zu verzeichnen.

Diskussion

Die günstige Wirkung des Phenacetins als Analgeticum ist unbestritten, ebenso ist auch gegen die richtige und vernünftige Anwendung dieser Analgetica auf ärztliche Anordnung nichts einzuwenden. Von der ordnungsgemäßen Medikation muß der Mißbrauch und die chronische Einnahme der phenacetinhaltigen Schmerztabletten abgegrenzt werden, weil ernsthafte Schäden durch den unsachgemäßen Gebrauch dieser Drogen entstehen können. Allerdings bedarf es außer der erhöhten Einnahmen dieser Präparate auch anderer Faktoren, bis es zu einer Schädigung kommt.
Zunächst dachte man in diesem Zusammenhang an das Abbauprodukt p-Phenacetin, das allerdings nur in kleinen Mengen entsteht und die Bildung von Methämoglobin und Sulfhämoglobin verursacht. Doch konnte eine nierenschädigende Wirkung dieses Produktes ausgeschlossen werden.

Als Ursache vermutete man auch die Blutfarbstoffe, die bei der verkürzten Lebensdauer der Erythrocyten vermehrt auftreten und durch die Niere ausgeschieden werden müssen. Hierbei entsteht wie bei anderen Erkrankungen zum Beispiel bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie keine interstitielle Nierenentzündung.

Als weiterer Faktor wurde eine Allergie gegen Phenacetin angenommen, doch verursacht diese eine Entzündung an den Glomerula, nicht am Interstitium.

Auch Infektionen scheinen die Bereitschaft zur chronisch interstitiellen Nephritis zu erhöhen. Bei Tierversuchen konnte so die "Phenacetin-Niere" nur beim Bestehen einer

gleichzeitigen Coli-Infektion nachgeahmt werden (BÜCHNER).

Da die phenacetinhaltigen Präparate meist Mischpräparate sind, so kommt wohl auch diesen beigegebenen Substanzen wie zum Beispiel Coffein oder Barbiturat eine nephrotoxische Wirkung zu. Doch scheint nach langjähriger Diskussion dem Phenacetin die entscheidende Rolle zuzufallen. Im allgemeinen wird eine Tagesdosis von 1,0g und mehr als toxisch angesehen.

Bei unseren Untersuchungen wurden bei drei von 600 Patienten deutlich erhöhte Werte gefunden, die in der Größenordnung von etwa 1-1,4g Einnahme pro die lagen. Von diesen drei Personen war bei zweien ein chronischer Schmerztablettenmißbrauch in der Anamnese vorhanden.

Die Organschädigungen in Folge erhöhter Phenacetineinnahme wurden zuerst von Schweizern und von skandinavischen Autoren beschrieben, da gerade in diesen Ländern der Erwerb von phenacetinhaltigen Medikamenten besonders erleichtert ist. (M A R T I, M I E S C H E R und P L E T - S C H E R, G S E L L, K I E L H O L Z, M O E L L E R, H E I D L A N D, M O E S C H L I N)
Die Nierenschädigung wird bei Phenacetinkonsumenten in Form einer chronischen interstitiellen Nephritis gesehen.

Die Häufigkeit bei Phenacetinabusus treibenden Patienten schwankt zwischen 33,2% (L A R S E N, M O E L L E R) und 52% (G S E L L, K I E L H O L Z, H E G G). Dabei sind häufig zusätzlich Harnwegsinfekte vorhanden, gleichzeitig ist die glomeruläre und tubuläre Funktion eingeschränkt.

Bei dem histologischen Erscheinungsbild der "Phenacetinniere" handelt es sich um herdförmige Infiltrationen von gelapptkernigen Leukocyten, Plasmazellen und Lymphocyten an der Rinden-Mark-Grenze. Dieser Zustand wurde von A L L E N die akute fokale interstitielle Nephritis genannt. Anschließend erfolgt eine diffuse Infiltration durch Zusammenfluß der Einzelherde. Gröbere Zerstörungen des Nierenparenchyms fehlen, weshalb die Nierenoberfläche im Gegensatz zur Pyelonephritis glatt bleibt.

In der Übersichtsvergrößerung ist das gesamte Nierenинterstitium diffus verbreitert. Bei stärkerer Vergrößerung wird dann die interstitielle Sklerose und Infiltration deutlich. Regelmäßig treten Papillennekrosen auf.

Anämien werden ebenfalls durch einen Phenacetinabusus verursacht, was in Experimenten durch Phenacetin-Gaben bei Patienten mit Cr 51-markierten Erythrocyten provoziert wurde (M I E S C H E R und P L E T S C H E R). Dabei wurde eine intravasculäre Hämolyse angenommen, weil im Falle einer Phagocytose markierter Erythrocyten die vermehrte Cr 51-Ausscheidung durch den Urin verzögert eintraf. Allerdings besteht hier keine direkte Beziehung zwischen der eingenommenen Gesamtmenge und dem zeitlichen Auftreten der Anämie, auch braucht die Anämie nicht obligaterweise der chronischen interstitiellen Nephritis vorausgehen. Die Reticulocytenwerte liegen meist über 15%, die osmotische Resistenz der Erythrocyten ist vermindert und die Erythropoese angeregt (M A R T I).

Als weiteres Symptom eines Schmerztablettenabusus wird eine schlechte Körperverfassung mit Untergewichtigkeit angegeben

(P A N Z R A M). Zudem wird das typische fahlgelb-braune Aussehen der Phenacetinfacies beobachtet, und deshalb das Bild der "grauen Cyanose" geprägt, das vereinzelt bei starkem Phenacetinmißbrauch gesehen wird.

Ebenso bekannt sind die hierbei auftretenden Obstipationen. Weiterhin werden phenacetinbedingte allergische Reaktionen gegen Thrombocyten beschrieben, die in Form von Thrombopenien in Erscheinung treten (P A N Z R A M, G S E L L).

Im neurologischen Bereich treten Schäden am Zentralnervensystem auf. Im besonderen finden sich schwere, zum Teil herdförmige EEG-Veränderungen mit zerebralen Krampfanfällen und atonischen Bewußtseinsverlusten, Hirnnervenstörungen und toxische Polyneuropathien sowie Medikamentendelirien und paranoid-halluzinatorische Psychosen (U R B A N).

Die Frage, wann nun ein solcher Schaden auftreten kann, versucht man in Form einer Abhängigkeit von der eingenommenen Phenacetinmenge zu beantworten. Doch ist nach den bisherigen Erforschungen lediglich ersichtlich, daß eine Durchschnittsmenge von 1,0g pro die eine toxische Minimaldosis darstellt (A M E R I C A N F O O D and D R U G A D M I N I S T R A T I O N 1941). Offenbar kann aber auch der jahrelange Gebrauch von kleineren Phenacetinmengen als toxisch angesehen werden.

Bei der Durchuntersuchung der 600 Urine von Patienten der Medizinischen Klinik und Poliklinik in Tübingen war bei 38 Patienten ein positiver Nachweis für die Schmerztabletteneinnahme zu verzeichnen. Die Gesamtheit der phenacetineinnehmenden Patienten macht demgemäß 6,3%

aller Patienten aus. Die Frauen stellen hiervon einen Anteil von 60%, deren Durchschnittsalter bei dem 42. Lebensjahr liegt, während das 39. Lebensjahr bei den Männern durchschnittlich in Erscheinung tritt.

Bei intensiver Befragung von 200 Patienten, die ambulant in die Medizinische Poliklinik kamen, gaben 29 Personen die Einnahme von Kopfschmerztabletten an. Lediglich bei einer Person, die einen Phenacetinverbrauch nicht angegeben hatte, waren die Ausscheidungsprodukte des Phenacetins eindeutig erhöht. Jedoch konnten in einem Drittel der Fälle, die phenacetinhaltige Präparate eingenommen hatten, der Nachweis hierfür nicht mehr erbracht werden. Dies ist durch die relativ schnelle Ausscheidung der Abbauprodukte bedingt.

Untersucht wurden die Spontanurine, die in der Zeit zwischen 9- und 12h Uhr gewonnen wurden, während die Tabletteneinnahme doch meistens schon am Vorabend oder in der Nacht erfolgt ist. Sicherlich ist auch in einem großen Maße die morgendliche Verwerfung des Urines zu bedenken. Man könnte die tatsächlich nachgewiesene Einnahme von etwa 6% aller ambulanten Patienten aufgrund dieser Spekulation auf ca. 9% erhöhen. Die Angaben über den Gebrauch von phenacetinhaltigen Präparaten entsprachen insgesamt gesehen ungefähr den Ergebnissen der chemischen Untersuchungen an den Urinproben.

Zur Bestimmung der absolut eingenommenen Phenacetinmenge können diese 400 Spontanurine nur begrenzt herangezogen werden. Die unterschiedliche Zeitspanne zwischen der Tabletteneinnahme und der Gewinnung des Spontanurines ist dabei von großem Nachteil. Ebenso spielt es eine beträcht-

liche Rolle, ob die Phase der verstärkten Ausscheidung der Phenacetin-Abbauprodukte durch eine zeitlich frühere Verwerfung des Urins nicht erfasst werden kann. So wurden lediglich die quantitativ-chemisch errechneten Werte verwandt, die über dem Photometerwert von 0,7 lagen. Bei der Umrechnung dieses Wertes wird eine Tagesurinmenge von 1000ml und eine Ausscheidungsquote von 60% angenommen. Dies entspricht einem Zeitintervall von etwa 8 Stunden zwischen Tabletteneinnahme und der Uringewinnung (W E L C H, C O N N E Y).

Bei drei von diesen 400 Patienten der Medizinischen Poliklinik Tübingen ergaben sich folgende Verhältnisse:

Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3
angegebene Phenacetin-Einnahme am Vortage:		
400-600mg	1 200mg	400-800mg
Diagnose:		
Zustand nach Magenresektion	Seborrh. Ekzem, Harnwegsinfekt	Leberzirrhose (Alkoholabusus) Zustand nach Magenresektion, Osteochondrose der WS
errechnete und nachgewiesene Phenacetinmenge:		
1 380mg	1 090mg	1 250mg

Infolge des dringenden Verdachtes auf einen Kopfschmerztablettenabusus wegen der erhöhten Meßwerte wurden die Krankengeschichten dieser Patienten genauer überprüft. Es fanden sich bei allen drei Personen ein verstärkter Gebrauch von phenacetinhaltigen Medikamenten.
Patient 1 gab den täglichen Bedarf von 2-3 Dolviran (enthält 200mg Phenacetin) seit eineinhalb Jahren an. Er kam wegen Kopfschmerzen in den Schläfen und im Schädelinnern in die Poliklinik. Es wurde in der Nervenklinik wie auch hier keine Ursachen für diese Schmerzen gefunden. Die gesamte Phenacetinmenge während der anderthalb Jahre betrug 0,15kg. Bei diesem Patienten waren keine Auffälligkeiten für sonstige Phenacetinschäden zu verzeichnen.
Die Patientin 2 gab einen Gebrauch von 3x2 Thomapyrin (enthält 200mg Phenacetin) pro die seit 1958 an. Ihre Diagnose lautete unter anderem Harnwegsinfekt. Ob dies im Zusammenhang mit der Ausbildung einer chronisch interstitiellen Nephritis steht, ist mit Sicherheit nicht zu beantworten. Ihre insgesamt eingenommene Dosis an Phenacetin kann mit 3,5kg angegeben werden.
Bei dem Patienten 3 bestand eine Osteochondrose mit Schmerzen in der Wirbelsäule, ebenso ein Alkoholabusus. Die tägliche Einnahme von 2-4 Tabletten Thomapyrin (enthält 200mg Phenacetin) über mehrere Jahre hinweg stellt auch hier eine eindeutige Überdosierung an Phenacetin dar. Es bestand jedoch kein Anhalt für eine Nierenschädigung.

Die wiederholt durchgeführten chemischen Analysen auf Phenacetin-Abbauprodukte bei Patienten mit nachgewiesen

hohen Meßwerten dürfte also auch die Frage nach einem Phenacetinmißbrauch klären, selbst wenn vom Patienten die Tabletteneinnahme geleugnet werden sollte.

Zur exakten Kontrolle der quantitativen Ausscheidung von Phenacetinabbauprodukten sollte aber auf die Analyse des 24h-Sammelurines nicht verzichtet werden.

Es wurden von uns 200 Tagesurine von stationär in der Medizinischen Klinik Tübingen aufgenommenen Patienten auf Phenacetinmetaboliten untersucht. Zur Umrechnung der Photometerwerte auf die tatsächlich eingenommene Phenacetinmenge wurde eine 24h-Urinmenge von 1000ml und eine Ausscheidung innerhalb dieser Zeit von 70% der eingenommenen Menge zugrunde gelegt.

Bei diesen Untersuchungen ergaben sich bei 5,5% der Patienten erhöhte Photometerwerte, die auf eine Einnahme von phenacetinhaltigen Medikamenten schliessen lassen. Diese eingenommenen Mengen reichen in der Größenordnung bis zu 400mg Phenacetin. In einem Falle war eine Einnahme von 1 300mg Phenacetin am Vortage festzustellen. Es handelte sich hier um eine Patientin mit einer Osteochondrose der HWS. Aus dem Krankenblatt erfahren wir, daß nach Gabe von einer Dolviran (enthält 0,2g Phenacetin) "keine Schmerzbesserung" eingetreten sei. "Patientin steht auf und geht spazieren" ist weiterhin vermerkt. Außer dieser einen Dolvirantablette ist am Tage vor der chemischen Untersuchung des Harnes kein phenacetinhaltiges Präparat gegeben worden.

Bei den anderen 10 positiven Untersuchungsergebnissen war gleichfalls bei keinem einzigen Patienten ein phenacetinhaltiges Medikament gegeben worden. Aus diesem Grunde muß wohl angenommen werden, daß die Schmerztabletten von "aussen" an die Patienten herangebracht werden, oder daß diese Medikamente auf den Spaziergängen besorgt werden. Ob dann ein Abusus vorliegt, könnte man lediglich mit Hilfe mehrerer quantitativ-chemischer Harnuntersuchungen über mehrere Tage hinweg klären.

Der Nachweis einer durch Phenacetinabusus verursachten interstitiellen Nephritis wurde in zwei Fällen erbracht, deren Krankheitsverlauf im folgenden aufgeführt wird:

Die Patientin G., K., (Krankengeschichte Nummer 23497) klagte seit 10 Jahren über Schmerzen, die sie zur Einnahme von 1-5 Tabletten Saridon (enthält 250mg Phenacetin) pro die veranlassten. Die insgesamt eingenommene Menge von Phenacetin wird mit etwa 2kg errechnet. Seit Februar 1967 bemerkte die 1921 geborene Patientin Brennen beim Wasserlassen und Schmerzen in der Nierengegend, wozu sich Schüttelfröste, Fieber um 40°C einstellten, Hinzu kamen Erbrechen und Gewichtsabnahme um 11kg. Im Befund wird eine schmutzig-bräunliche Tingierung der Haut erwähnt, die Nierenlager seien nicht klopfschmerzempfindlich. Während der stationären Behandlung im Städt. Krankenhaus in St. wurde eine Anämie bei einem Hb von 55% und einer BSG von 70/110mm festgestellt. Während der stationären Behandlung in der Medizinischen Klinik in Tübingen vom 29.6.67 bis zum 16.8.67 wurden folgende Laborwerte gefunden:

Hb 11,7g%
Ery 3,77 Mill.
Leuko 10100
BSG 87/135
Elektrophorese: Gamma-Globuline auf 25 rel.% erhöht
Retention harnpflichtiger Substanzen:
Kreatinin 5,1mg%
Harnstoff 78mg%

Urinbefunde:
spez. Gew. 1012
EW +
vereinzelt Erys
Bakt. +

Im Mittelstrahlurin:
Colibakterien, Aerobacter aerogenes.

Isotopennephrogramm:
beiderseits Isosthenuriekurven.

Im Röntgenbild:
beide Nieren normal gelegen, normal groß, die li. Niere zeigte mehrere Buckelungen der Außenkontur.

Hier wurde die Kombination einer Phenacetinniere und einer aufsteigenden Pyelonephritis als Ursache einer kompensierten Urämie durch das histologische Ergebnis einer Nierenbiopsie bewiesen. Beweisend war auch der Rückgang der BSG auf 40/70mm, die Abnahme der Leukocytose auf 3100 und das Abfallen der subfebrilen Temperatur auf normale Werte unter der antibiotischen Behandlung. Das path. Institut in Tübingen diagnostizierte:
"chronische interstitielle Nephritis, wie sie bei Phenacetinabusus gesehen wird."

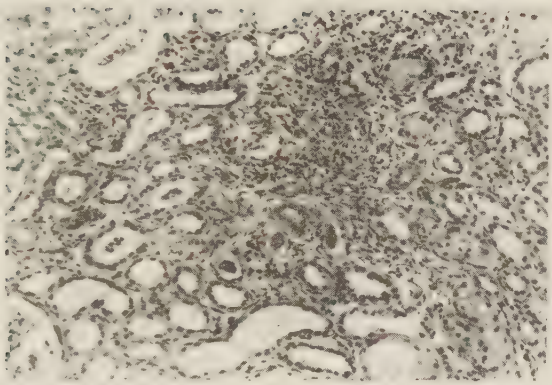

Abb. 8: Nierenbioptisches Präparat der Patientin G., K.

Bei der Wiedervostellung zu Beginn des Jahres 1968 war die BSG auf 12/20mm abgefallen. Der Kreatininwert lag bei 3mg%, der Wert des Harnstoffes bei 78mg%.

Bei dem zweiten Fall, der Patientin W., M., geb. 1928, (Krankenblatt Nummer 10858) bestand seit dem 16. Lebensjahr eine Einnahme von Phenacetin wegen Kopfschmerzen in der Schläfengegend, die erstmals nach einer "Grippe" aufgetreten sein sollen. Zuerst habe die Patientin pro Tag 2-3 Tabletten (Temagin,enthält 250mg- Thomapyrin, enthält 200mg- Saridon, enthält 250mg- und Spalttabletten, ent-

hält 280mg Phenacetin) eingenommen, zuletzt seien es dann 5-10 Tabletten pro die gewesen. Seit einem Krankenhausaufenthalt im Jahre 1961 sind bei der Patientin vermehrt blaue Flecke auf bereits geringen Druck hin beobachtet worden. 1962 wurde eine Anämie festgestellt mit einem Hb von 62%. Röntgenologisch war eine Vergrößerung der Milz gesehen worden, die Anämie nahm weiter zu auf einen Wert von 52%, und es traten Schüttelfröste auf. Der Thrombocytenwert fiel auf 97000, die Leukocytenzahl lag bei 4200. Im Harnsediment befanden sich Erythrocyten, Leukocyten und Colibakterien. Nach Anwendung von Leukomycin und Binotal bildete sich die Milzvergrößerung zurück, der Rest-N blieb bei 100mg%. Bei der poliklinischen Untersuchung im Januar 1963 in Freiburg war das Kreatinin 2,9mg%, das Hb 12,3g%, die Thromocytenzahl 123000.

Die Aufnahme in die Tübinger Medizinische Klinik erfolgte im Februar 1963, wo folgender Befund erhoben wurde: Die Milz war bei tiefer Inspiration tastbar, linkes Nierenlager war druck- und klopfempfindlich, das Hb lag bei 9,54g%, die Erythrocytenzahl lag bei 3,17 Mill., die Thrombocytenzahl bei 120000. Es wurden 7050 Leukocyten gezählt, die toxische Granulation war positiv. Das spez. Gewicht des Urines war 1020, EW ø. Der Harnstoff war zuerst 25mg%, später 62mg%, das Kreatinin 3mg%. Röntgenologisch wurden im iv.-Pyelogramm Schrumpfnieren beiderseits, besonders rechts diagnostiziert. Im Isotopennephrogramm war die Urografin- und Hippuratexkretion beiderseits eingeschränkt, besonders rechts. Die Diagnose des Pathologischen Instituts Tübingen lautete: "chronische interstitielle Nephritis mit Narbenbildung" (s. Abb.)

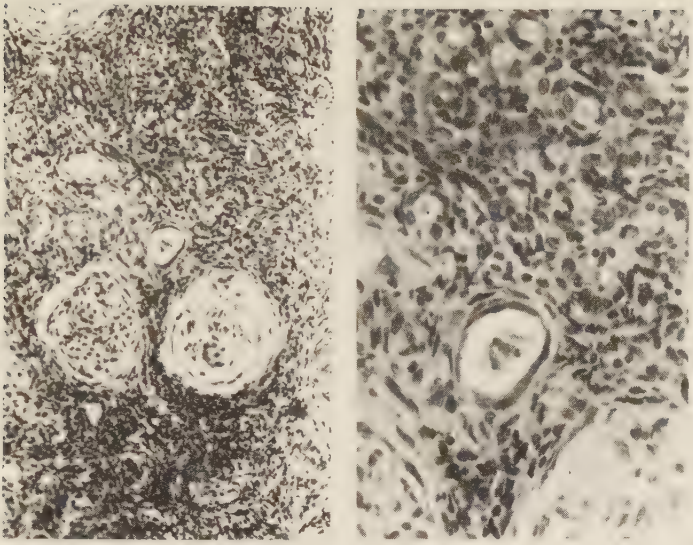

Abb. 9: Nierenbioptisches Präparat dieser Patientin

Zusammenfassung

Der weitverbreitete Gebrauch und zunehmende Mißbrauch von phenacetinhaltigen Präparaten steht offenbar mit dem vermehrten Auftreten der interstitiellen Nierenentzündung in Zusammenhang. Zur objektiven Erfassung der eingenommenen Drogenmenge wurde von uns die Methode von W E L C H und C O N N E Y zugrunde gelegt, mit deren Hilfe die Ausscheidung von N-Acetyl-p-Aminophenol (N-APAP) im Harn nachgewiesen werden kann. Liegt der Extinktionswert im

Zeiss-Photometer bei einer Wellenlänge von 620mμ über 0,7, so ist der Gehalt an Phenacetin-Abbauprodukten positiv, es liegt also eine Einnahme von phenacetinhaltigen Medikamenten vor.

Es wurden Harnuntersuchungen von 600 Kranken durchgeführt, wovon 200 Patienten stationär in der Medizinischen Klinik Tübingen aufgenommen waren, und 400 Patienten ambulant die Medizinische Poliklinik Tübingen aufsuchten. Dabei handelt es sich um ein gemischtes und unausgesuchtes Krankengut.

Bei der Durchuntersuchung von 200 Tagesurinen der stationär aufgenommenen Patienten war bei 5,5% eine Phenacetin-Einnahme nachzuweisen, ein Abusus trat in 0,5% zutage. Im Spontanurin von 400 Patienten der Poliklinik war bei 9,5% der Nachweis einer Einnahme von Phenacetin-Arzneien erbracht. Aus einer intensiven Befragung von Patienten geht hervor, daß dieser Prozentsatz um mindestens ein Drittel erhöht werden muß, da wegen der verschieden langen Intervalle zwischen Tabletteneinnahme und der Gewinnung des Spontanurines nicht alle Personen erfasst werden können, die Schmerztabletten einnehmen. Bei 0,75% dieser ambulant behandelten Patienten ist ein chronischer Phenacetinabusus nachgewiesen.

Literaturverzeichnis

1. B R O D I E, B.B., A X E L R O D, I.:
The estimation of acetanilide and its metabolic products, aniline, N-acetyl-p-aminophenol and p-aminophenol (free and total conjugated) in biological fluids and tissues.
I. Pharmacol. Exp. Therap. 94, 22 (1948)

2. B R O D I E, B.B., A X E L R O D, I.:
The fate of acetophenetidin (Phenacetin) in man and methods for the estimation of acetophenetidin and its metabolites in biologica material.
I. Pharmacol. Exp. The ap. 97, 58 (1948)

3. H. B Ü C H, H. H Ä U S E R, K. P F L E G E R und W. R Ü D I G E R:
Bestimmung von Phenacetin und N-Acetyl-p-Aminopheńol über Stoffwechselprodukte im Harn.
Zeitschrift für Klinische Chemie 4, 288-290 (1966)

4. B Ü C H N E R, F.:
Die interstitielle Nephritis.
Spezielle Pathologie, S. 400-401, Urban u. Schwarzenberg 1965

5. D U B A C H, U.C.:
P-Aminophenol-Bestimmung im Urin als Routinemethode zur Erfassung der Phenacetineinnahme.
Dtsch. med. Wschr. 92, 211-215 (1967)

6. G S E L L, O., K I E L H O L Z, P. et al.:
Phenacetinabusus.
Schweiz. med. Wschr. 91, 1529-1531 (1961)

7. K U S C H I N S K Y:
Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme (1967), S. 119-120

8. M A R T I, H.R.:
Die Anämie bei chronischem Phenacetinabusus.
Schweiz. med. Wschr. 88, 1054-1056 (1958)

9. M I E S C H E R, P. et al.:
Zur Pathogenese der Anämie bei Patienten mit Abusus phenacetinhaltiger Analgetica.
Schweiz. med. Wschr. 42, 1056-1060 (1958)

10. M O E L L E R, I., H E I D L A N D, A.:
Sekundäre Niereninsuffizienz, interstitielle Nephritis oder tubuläre Insuffizienz bei Phenacetinabusus.
Dtsch. med. Wschr. 84, 1865-1868 (1959)

11. M O E S C H L I N, S.:
Phenacetinabusus und Phenacetinschäden in der Schweiz.
In S A R R E, M O E N C H, K L U T H E:
Phenacetinabusus und Phenacetinschädigung S. 53-58
Georg Thieme 1958

12. P A N Z R A M, G.:
Klinische Untersuchungen über aktuelle Probleme des Phenacetin-Abusus.
Med. Klinik 59, 654-657 (1964)

13. S A N D R I T T E R, S C H O R N:
Chron. interstitielle Nephritis.
Histopathologie S. 130-131, Schattauer-Verlag 1965

14. U R B A N, H.:
Schäden am Zentralnervensystem durch Mißbrauch phenacetinhaltiger Mischpräparate.
Dtsch. med. Wschr. 89, 223-228 (1964)

15. W E L C H, R.M., A.H. C O N N E Y:
A Simple Method for the Quantitative Determination of N-Acetyl-p-Aminophenol (APAP) in Urine.
Clin. Chemistry 11, 1064 (1965)

Danksagung

Herr Professor Dr. med. H. Nieth überließ mir das Thema der Dissertationsarbeit, unterstützte mich mit Ratschlägen und Hinweisen bei der Durchführung und stellte mir einen Arbeitsplatz zur Verfügung.

Herrn Dr.Ihrig von der Firma Thomae, Biberach, sei für seine Hilfe beim Auswählen der Literaturstellen und bei deren Beschaffung gedankt.

Die technischen Assistentinnen der Medizinischen Klinik berieten und unterstützten mich bei den Arbeiten im Labor.
Meine Braut, Fräulein Heidrun Ursula Seufert, unterstützte mich bei den Schreibarbeiten.

Ihnen allen danke ich herzlich.

Lebenslauf

Als Sohn des Arztes Dr. med. Johannes Kunstein und seiner Ehefrau Sophie Kunstein, geb. Gegg, wurde ich, Wolfgang Kunstein, am 24.12.1940 in Lörrach geboren.
In meiner Heimatstadt besuchte ich vom Herbst 1946 bis zum Frühjahr 1951 die Volksschule, danach folgte der Besuch des humanistischen Gymnasiums in Lörrach, der mit dem Abitur am 3.3.1962 beendet wurde. Nach der Zulassung zum Medizinstudium war ich vom 25.4.1962 bis zum 16.10.1962 an der Universität in Basel immatrikuliert worden. Danach wechselte ich zur Universität Bonn über, wo ich am 28.10.1963 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ablegte. Am 7.8.1965 beendete ich mit der ärztlichen Vorprüfung das vorklinische Studium an der Universität Bonn.
Während des klinischen Teiles des Medizinstudiums war ich an der Universität in Tübingen eingeschrieben, wo ich im März 1969 das medizinische Staatsexamen bestand.